

La scienza dietro la striscia: Considerazioni chiave sulla scalabilità della produzione dei dispositivi microfluidici

Tecnologie e materiali medicali



La scienza dietro la striscia: Considerazioni chiave sulla scalabilità della produzione dei dispositivi microfluidici

**Autore: Maggi Tebrake, PhD,
Applications Development Specialist,
3M Health Care, EMEA**

Introduzione

I dispositivi microfluidici cambiano la vita. Grazie alla tecnologia moderna e alla miniaturizzazione dei test diagnostici, è possibile diagnosticare quasi da ovunque, proprio al centro di assistenza. Questa capacità di ricevere risposte ed esplorare immediatamente le opzioni di trattamento ha degli effetti sorprendenti sui pazienti e sugli operatori di tutto il mondo.

Sviluppo di un test miniaturizzato: Non è un'impresa facile

Mentre i test miniaturizzati rappresentano uno strumento diagnostico sempre più comune, usato in tutto il mondo, i progettisti stanno affrontando una nuova sfida: come ridimensionare la produzione dei test miniaturizzati garantendo al contempo la loro precisione ed efficacia? Un test miniaturizzato deve dimostrare la sua capacità di essere prodotto in massa e di mantenere un funzionamento corretto prima di essere immesso sul mercato.

Non è stato svolto sufficiente lavoro per accelerare il passaggio tra prova di concetto, miniaturizzare un test di laboratorio rendendo il dispositivo delle dimensioni di una carta di credito e la commercializzazione del prodotto.¹ Per colmare il divario, i progettisti devono tenere conto della scalabilità durante il processo di progettazione. Questo documento esplora tre considerazioni chiave inerenti alla scalabilità: materiali usati, parametri di sviluppo e tecniche di produzione.

Considerazione chiave N. 1: Materiali utilizzati

Dal prototipo alla produzione: i materiali contano. Preferibilmente, il materiale per i prototipi dovrebbe essere un materiale adatto alla produzione di massa.

Altrimenti è possibile una riprogettazione costosa e che richiede molto tempo.²

Il corretto funzionamento dei test miniaturizzati è spesso considerato l'aspetto più difficile della fase di sviluppo. Ecco perché la miniaturizzazione viene spesso eseguita usando chip di prototipo personalizzati, realizzati a mano con grande cura e attenzione. I prototipi vengono comunemente realizzati in vetro, PMMA, policarbonato (PC), polistirene (PS, COP o COC. Tra tutti questi materiali, il vetro è quello che presenta la maggiore resistenza agli agenti chimici ed è di solito facilmente disponibile in un laboratorio accademico.² Tuttavia, il vetro potrebbe non rappresentare la scelta di materiale migliore se il dispositivo microfluidico deve essere prodotto in massa e usato presso i centri di assistenza.

I materiali come i film e i fogli polimerici sono preferibili perché permettono una produzione scalabile. Parti di dispositivi o dispositivi interni possono essere lavorati e/o tagliati da blocchi di materiale, stampati ad iniezione, a micro iniezione o laminati e pressofusi da blocchi di film e fogli con grande precisione.³ L'uso di materiali polimerici durante la fase di prototipo, a sua volta, può accelerare il passaggio da ricerca a prova di concetto a commercializzazione del prodotto in quanto lo stampaggio a iniezione e la pressofusione sono processi scalabili.

Esistono altre considerazioni sui materiali, come compatibilità e temperatura. Il rapporto superficie-volume dei test miniaturizzati è maggiore rispetto alla convenzionale apparecchiatura di laboratorio, il che implica interazioni più forti del materiale campione e dei reagenti con il substrato. Di conseguenza, la compatibilità del materiale polimerico può influenzare l'integrità diagnostica del dispositivo.

Il dispositivo può inoltre essere soggetto a temperature di conservazione estreme, per questo si dovrebbe tenere in conto anche delle proprietà di transizione termica dei materiali polimerici.³

Spesso i costi elevati delle tecnologie e dei materiali di produzione specializzati non possono essere giustificati. Date la versatilità e l'economicità dei materiali polimerici, i dispositivi possono essere prodotti a un costo di proprietà competitivo per singolo test.³



Considerazione chiave N. 2: Parametri di sviluppo

Fin dall'inizio è importante considerare l'utente finale e il suo ambiente di uso del dispositivo. Queste variabili ci danno informazioni su progettazione sviluppo e, quindi, sulla scalabilità. Porre domande e ricevere risposte permette ai progettisti di creare un catalogo di parametri, essenziale per il corretto e preciso funzionamento dei dispositivi diagnostici a produzione di massa, da monitorare e verificare durante la fase di sviluppo.

Si considerino le seguenti domande.

Le domande relative all'utente/ambiente dell'utente possono includere:⁴

- Il dispositivo deve essere usato da professionisti sanitari o dai pazienti?
- Il dispositivo è sicuro per l'utilizzo da parte di non professionisti in ambiente domestico?
- Quali dimensioni deve avere perché sia semplice da maneggiare per l'utente?
- Quali dimensioni deve avere per adattarsi in modo efficace alle funzioni richieste, come recipienti per reagenti, depositi per sostanze chimiche, funzioni miste, zone di reazione, zone di rilevamento, ecc.?

In che modo questi fattori sono legati alla scalabilità: Le risposte a queste domande svolgono un ruolo essenziale nella scalabilità dei dispositivi. Ad esempio, se si prevede che il dispositivo venga usato o conservato a temperature o in ambienti ostili, i materiali devono dimostrare resistenza e versatilità e devono essere in grado di fornire risultati accurati

indipendentemente dalle condizioni estreme in cui si trovano. Il dispositivo finale potrebbe dover avere una durata di conservazione maggiore o una migliore riproducibilità. È importante scegliere un materiale che garantisca queste variabili e fattori dopo la produzione del dispositivo.

Le domande relative all'applicazione possono includere:⁴

La complessità dell'analisi può essere ridotta? Il protocollo può essere semplificato? Es. la miscela di reagenti può essere eseguita prima della loro conservazione sul dispositivo per ridurre al minimo i passaggi di aggiunta di reagente?

In che modo devono essere depositati i reagenti e le sostanze chimiche nel dispositivo per garantire una buona stabilità e un processo di deposito affidabile e scalabile?

Quali fluidi devono essere movimentati e in che modo?

In che modo il dispositivo può essere sigillato senza apportare danni o reazioni con le sostanze chimiche ivi depositate?

Quali materiali sono compatibili con le sostanze chimiche e i reagenti depositati?

Quale modalità di rilevamento viene usata? È necessario un materiale che non interferisca con il rilevamento ottico (UV/ VIS, fluorescenza, imaging)?

Quale livello di sensibilità è richiesto affinché l'applicazione funzioni correttamente?

In che modo questi fattori sono legati alla scalabilità: La scelta del materiale adatto per i test miniaturizzati dipende fortemente dall'applicazione prevista.

La durezza delle sostanze chimiche e il processo di rilevamento, nonché la complessità di design del dispositivo, per via dei requisiti di preparazione dei campioni. Quasi tutte le applicazioni bioanalitiche comportano richieste tecniche specifiche per il materiale scelto, per questo la precisione dei test e la tecnologia di produzione possono influenzare sulla scalabilità del processo.



Considerazione chiave N. 3: Tecniche di produzione

La tecnologia di produzione svolge un ruolo essenziale nella produzione cost-effective dei dispositivi microfluidici. Secondo le linee guida pubblicate da The Microfluidic Consortium (2014), è importante considerare i requisiti di applicazione, quali l'ostilità dell'ambiente, la precisione di test richiesta, la produttività del dispositivo e il numero di dispositivi prodotti, quando si sceglie il materiale e/o la tecnologia di produzione da usare per un dispositivo microfluidico.²

Materiali e ambiente

Vi sono molti fattori da tenere in considerazione in termini di materiali e ambiente di produzione. Le tecniche di produzione variano, alcune impiegano

agenti chimici (es. acido fluoridrico) o prevedono transizioni termiche per fabbricare i dispositivi. Tali variabili ambientali hanno un impatto sui materiali. Le proprietà dei materiali da tenere in considerazione, in relazione all'ambiente, includono:

- Proprietà ottiche
- Inerzia chimica
- Proprietà della superficie
- Stabilità termica
- Compatibilità
- Idrofilia

Processi di produzione e produttività dei dispositivi

Vi è una varietà di tecniche di produzione per la fabbricazione di dispositivi microfluidici. Alcune tecniche sono relativamente nuove o un adattamento di altri processi, altre sono già in uso. Gli esigui costi dei materiali e la maggiore risoluzione strutturale dei polimeri li rendono un approccio altamente cost-effective per la progettazione e fabbricazione di dispositivi complessi. Particolare attenzione deve essere posta alla scalabilità del processo di produzione in volume, ma i bassi costi, la grande flessibilità di design e la capacità di ottenere grandi volumi di produzione con costi contenuti implicano che un numero maggiore di dispositivi microfluidici con materiali polimerici può essere immesso sul mercato.³ Come dimostrato dalle varie tecniche che seguono, si devono prendere in considerazione fattori come i volumi, i costi di installazione, i lotti e molto altro.

Sono disponibili i seguenti processi di produzione:

Processo di laminazione roll-to-roll (scalabile da volumi molto piccoli a molto grandi)

I metodi di produzione di laminati sono compatibili con una vasta gamma di materiali. Per i dispositivi microfluidici in laminato, ogni strato viene tagliato individualmente. Un dispositivo viene progettato usando il software CAD, viene tagliata la geometria del dispositivo, pulita la porzione interna (rimozione) e gli strati del dispositivo vengono uniti assieme a formare un canale chiuso. La precisione del processo dipende dal metodo di taglio scelto, dai materiali e dallo spessore degli strati.^{9,5}

Goffratura a caldo (grande volume)

La goffratura a caldo è un processo di replicazione famoso perché relativamente semplice da attrezzare ed è un processo piuttosto semplice da eseguire. Riesce ad ottenere un'eccellente replicazione della microstruttura ad elevato rapporto nominale di aspetto.

Lo stampaggio a iniezione è un processo ampiamente sviluppato per la macroreplicazione ed è ora sempre più disponibile per la replicazione termoplastica su microscala; ha il vantaggio di garantire tempi di ciclo estremamente veloci, dell'ordine di qualche secondo per ciclo, ma richiede strumentazioni costose e di stampaggio complesso.

Laser (volumi da piccoli a medi)

I sistemi di microlavorazione a laser sono strumenti non a contatto che possono essere rapidamente riprogrammati per produrre diversi modelli, rendendoli particolarmente adatti alla fase di progettazione e sviluppo dei biosensori microfluidici.

Lavorazione planare (grandi volumi)

La lavorazione planare di silicone o vetro include la mordenzatura chimica a umidità, la mordenzatura a secco e la sabbiatura a polvere. Installazione, costi, processi e volumi sono tutti fattori influenzati dall'approccio specifico.

Xerografia (volumi da piccoli a grandi)

Corona charging (effetto corona) di un fotoconduttore, esposizione a e sviluppo dell'immagine latente da trasferire e fissare su un substrato target. Molti "inchiostri" xerografici sono realizzati dai copolimeri di stirene e acrilato.⁷



Sabbiatura a polvere (volumi da piccoli a grandi)

Un getto di particelle viene diretto verso il target per la rimozione meccanica del materiale. La sabbiatura a polvere crea canali e interconnessioni fluidici.

Fusione (volumi piccoli)

Creazione di uno stampo da usare come modello per un dispositivo microfluidico. Lo stampo è l'aspetto "negativo" del dispositivo. L'attuale dispositivo viene creato versando (fusione) il PDMS nello stampo e polimerizzando il materiale. Il PDMS è un elastomero noto per il suo basso grado di ritiro durante la polimerizzazione e per le sue eccellenti proprietà elastiche.⁶

Mordenzatura (volumi piccoli)

La mordenzatura a secco crea strutture profonde, ad alta densità e ad elevato rapporto nominale di aspetto in substrati in vetro e silicone. La mordenzatura chimica a umidità impiega sostanze chimiche (es. acido fluoridrico) per creare strutture di canale in vetro e silicone.

Tre passaggi per scalare

La produzione di massa dei dispositivi microfluidici è un processo iterativo. Il dispositivo deve essere progettato e sviluppato, quindi dimostrare le sue prestazioni in ogni step del processo. Prendere decisioni intelligenti riguardo a materiali e tecniche di produzione, nonché sapere individuare i parametri per lo sviluppo, aiuta a garantire il successo. È importante considerare questi fattori all'inizio. Un cambiamento di materiale dalla Fase 1 alla Fase 3 potrebbe probabilmente comportare considerevoli costi e ritardi significativi in qualsiasi progetto di sviluppo. È importante che il dispositivo continui ad avere prestazioni precise e consistenti in quanto il margine di variabilità prestazionale diminuisce mentre avanza lo sviluppo.³

Fase 1

Ogni singolo componente è unito all'altro nello svolgimento del lavoro. Vengono valutate sensibilità, selettività, specificità e variazione prestazionale, mettendole a confronto con le prestazioni di laboratorio. Sono spesso necessarie migliorie di progettazione, in base alle fonti di variazione di produzione identificate.

Fase 2

Il processo di produzione deve inglobare alcuni elementi o produzione di volumi con parametri critici identificati e controllati affinché vi sia meno variabilità prestazionale. Idealmente ci sarà meno necessità di cambi di progettazione in questa fase e possono essere utilizzati di processi di replicazione ad alta velocità.

Fase 3

La Fase 3 deve essere in grado di produrre fino a 10.000 dispositivi nel giro di qualche mese. Se lo sviluppatore mira a realizzare un chip in polimeri monouso a basso costo, ci dovrà essere un chiaro percorso produttivo per ottenere volumi di produzione di 105-107 dispositivi all'anno, obiettivo chiaramente raggiungibile solo con replicazione ad alta velocità, assemblaggio minimale e un considerevole processo di automazione. Questo è raggiungibile usando un dispositivo a base di polimeri altamente integrato.

Conclusioni

I testi miniaturizzati rappresentano uno strumento essenziale capace di cambiare la vita e di aiutare a salvarla. Questi dispositivi permettono di eseguire test presso i centri di assistenza, il che aiuta pazienti e operatori sanitari a trovare le risposte alle loro domande e a trovare trattamenti con più rapidità. La scalabilità svolge un ruolo essenziale nell'immissione più rapida dei test miniaturizzati sul mercato. La scelta dei giusti materiali e tecniche di produzione e il porre le domande giuste nelle fasi iniziali può aiutare a velocizzare il processo e a garantire che il dispositivo passi dal laboratorio al mondo reale.

Bibliografia:

¹Microfluidics: The great divide; Nature Methods; Vol 6 No 9, pagine 683 – 686, settembre 2009; Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications, Electrophoresis 2014, 35, 2309-2324.

²Design for Microfluidic Device Manufacture Guidelines, April 2014, Version 5, commissioned by Microfluidic Consortium; <http://www.microfluidicsinfo.com/wp-content/uploads/2017/08/DesignforManufacture-1.pdf>.

³Practical Aspects of microfluidic devices: Moving fluids and building devices, B.H. Weigl, R.L. Bardell, C. Cabrera, Handbook of biosensors and biochips, 2007 Wiley&Sons, ISBN 978-0-470-01905-4.

⁴A-Line, How to Design a Microfluidic, Part 1 to 4, Leanna M. Levine, Microfluidic Devices: Fabrication and surface modification, Zenfeng Wang, Tao Zhang, Microfluidic fundamentals, Devices and applications, first edition, 2018, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.

⁵Enabling Microfluidics: from Clean Rooms to Makerspaces; David I. Walsh III, David S. Kong, Shashi K. Murthy, and Peter A. Carr, Trends in Biotechnology, maggio 2017, Vol. 35, No. 5 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.01.001>. ©2017 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Ltd. Questo è un articolo ad accesso aperto sottoposto a licenza CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

⁶Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane. James Friend and Leslie Yeo; Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Micro Nanophysics Research, Laboratory, Monash University, Melbourne VIC 3800 Australia. Ricevuto il 6 ottobre 2009; accettato il 16 ottobre 2009; pubblicato online il 15 marzo 2010.

⁷Fundamentals of Xerography, Emmett J. Ientilucci, Rochester Institute of Technology, <https://www.researchgate.net/publication/265755913>

⁸A Dry Process for Production of Microfluidic Devices Based on the Lamination of Laser-Printed Polyester Films; Claudimir Luciodo Lago, Heron Dominguez Torresda Silva, Carlos Antonio Neves, and José Geraldo Alves Brito-Neto. Analytical Chemistry, Vol. 75, No. 15 agosto 2003, pagine 3853.

⁹Inventions 2018: A review of current methods in microfluidic device fabrication and future commercialisation prospects; Bruce K. Gale, Alexander R. Jafek, Christopher J. Lambert, Brady L. Goenner, Hossein Moghimifam, Ugochukwu C. Nzel Dand Suraj Kumar Kamarapu. Department of Mechanical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112, USA. Inventions 2018, 3, 60; doi: 10.3390/inventions 3030060. www.mdpi.com/journal/inventions

Visit 3M.com/MedTech to learn more



3M Center, Building 275-5W-05
St. Paul, MN 55144-1000 USA
Telefono 800-584-2787
Web www.3M.com/MedTech

3M è un marchio commerciale di 3M.
Si prega di riciclare. Stampato negli Stati Uniti.
© 3M 2021. Tutti i diritti riservati.
70-2011-7877-2. OMG214287